

## 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 友 安 千 紘

主論文 1 編

Copy number abnormality of acute lymphoblastic leukemia cell lines based on their genetic subtypes.

International Journal of Hematology 108(3); 312-318, 2018

## 審 査 結 果 の 要 旨

小児急性リンパ性白血病(ALL)において、その遺伝子異常は重要な予後因子であり、時には治療標的となりうる。ALL 細胞株は疾患研究上有用であるが、その遺伝子異常については十分に検討されていない。また、Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia(Ph-like ALL)は近年新たに同定された予後不良な ALL の 1 群であり、IKZF1 遺伝子欠失や CRLF2 遺伝子の再構成を有する例が多いが、その細胞株の報告はほとんどない。

申請者は ALL 細胞株 83 株の B 細胞分化に係る転写因子および細胞周期制御に係る遺伝子のコピー数異常 (CNAs) を解析した。その過程で *IKZF1* 欠失を伴う Ph 陰性 ALL 細胞株を 3 株同定し、これらが Ph-like ALL の細胞株であるか更なる遺伝子解析を行った。まず ALL 細胞株 83 株を用いて IKZF1, PAX5, EBF1, ETV6, CDKN2A/2B, RB1, BTG1 の 8 遺伝子について MLPA 解析を行い、ALL の各亜群と CNAs との関連について検討を行った。次に上述の 3 細胞株(YCUB-5, KOPN49, KOPN75)において、リアルタイム定量 PCR と FACS による CRLF2 発現解析, RT-PCR による Ph-like ALL 特異的キメラ遺伝子スクリーニング, mRNAseq, targeted capture sequencing にてその特性を解析した。MLPA 解析では Ph 陽性群で IKZF1、CDKN2A/2B、BTG1、PAX5 の欠失が高い傾向にあった。CRLF2 発現解析では YCUB-5 と KOPN49 において CRLF2 が高発現していた。Ph-like ALL 特異的キメラ遺伝子スクリーニングでは YCUB-5 に P2RY8-CRLF2 融合遺伝子を同定した。mRNAseq では KOPN75 に PAX5-ETV6 融合遺伝子を同定した。targeted capture sequencing では YCUB-5 と KOPN49 において JAK2 と KRAS の活性化変異を同定した。最後に IgH 関連の網羅的 targeted capture sequencing を KOPN49 に施行し IgH-CRLF2 融合遺伝子を同定した。本研究において Ph 陽性群では IKZF1、CDKN2A/2B、BTG1、PAX5 の欠失が高い傾向にあり、それらを同時に有することが細胞株の増殖優位性の獲得に寄与している可能性があると考えられた。また IgH-CRLF2 融合遺伝子を有する KOPN49, P2RY8-CRLF2 融合遺伝子を有する YCUB-5 については、IKZF1 欠失、CRLF2 再構成、JAK2 と KRAS の活性化変異を有することからも Ph-like ALL の細胞株である可能性が非常に高いと考えられた。

以上が本論文の要旨であるが、得られた急性リンパ性白血病由来細胞株 83 株の解析結果、および Ph-like ALL の細胞株と推定される 2 株を同定できたことは血液腫瘍の研究の更なる発展に有用である点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 31 年 2 月 21 日

審査委員 教授 奥 田 司 ㊞

審査委員 教授 黒 田 純 也 ㊞

審査委員 教授 田 代 啓 ㊞